

Duplicate

19
Lancet Medical Library

FACULTÉ DE MÉDECINE DE GENÈVE
LABORATOIRE DE THÉRAPEUTIQUE, DIRIGÉ PAR M. LE PROF. B. WIKI

CONTRIBUTION

A L'ÉTUDE DE

l'Action cardiovasculaire du Potassium ET DE son association à la Quinidine

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE

POUR L'OBTENTION

DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

PIERRE BARDET

(GENÈVE)

Médecin diplômé de la Confédération

Ancien assistant au Laboratoire de Thérapeutique expérimentale de Genève.

• 9 •

GENÈVE

IMPRIMERIE H. STUDER, ROND-POINT DE PLAINPALAIS

—
1930

Thèse N° 1331

FACULTÉ DE MÉDECINE DE GENÈVE
LABORATOIRE DE THÉRAPEUTIQUE, DIRIGÉ PAR M. LE PROF. B. WIKI

CONTRIBUTION

A L'ÉTUDE DE

l'Action cardiovasculaire du Potassium

ET DE

son association à la Quinidine

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE L'UNIVERSITÉ DE GENÈVE

POUR L'OBTENTION

DU GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

PIERRE BARDET

(GENÈVE)

Médecin diplômé de la Confédération

Ancien assistant au Laboratoire de Thérapeutique expérimentale de Genève.

GENÈVE

IMPRIMERIE H. STUDER, ROND-POINT DE PLAINPALAIS

—
1930

Thèse N° 1331

*La Faculté de Médecine, sur le préavis favorable de
Monsieur le Professeur B. WIKI, autorise l'impression
de la présente thèse, sans prétendre par là émettre
d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.*

Genève, le 25 janvier 1930.

Le Doyen :
Prof. M. ROCH.

*Nous tenons à témoigner ici au Professeur WIKI
notre respectueux hommage.*

*Nous le remercions vivement de ses excellents
conseils et de son incomparable cordialité, qui lui ont
assuré notre fidèle admiration.*

A mon père.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INTRODUCTION

Parmi les problèmes les plus pressants de la pharmacologie, il en est un particulièrement impérieux, en ce que la solution qui lui fut apportée il y a 15 ans par Wenckebach, puis Frey, n'a pu tenir toutes les promesses qu'elle semblait apporter à la clinique. Il s'agit du traitement des arythmies complètes par la quinidine. On sait, en effet, que si bon nombre de cœurs arythmiques sont remarquablement améliorés par la quinidine, nombreux sont encore les échecs de ce traitement : 50 % d'après une statistique de 324 cas recueillis par Deschamps. En admettant même qu'on puisse améliorer la statistique en limitant les indications de la quinidine chez les arythmiques, la déclarant contre-indiquée par exemple dans les formes d'arythmie à électro-cardiogramme ventriculaire atypique, où à la fibrillation auriculaire s'ajoute une dissociation auriculo-ventriculaire complète, avec rythme lent des ventricules (de Boer), ne peut-on espérer obvier à son insuffisance thérapeutique en corrigeant de quelque façon l'action quinidinique ?

L'analyse comparée de la fibrillation auriculaire et de l'action cardiaque de la quinidine saurait-elle orienter dans ce sens l'expérimentation ?

Nous ne pouvons ici discuter les diverses théories de la fibrillation auriculaire, théorie des centres multiples d'excitation par hyperexcitabilité du myocarde auriculaire (Rothberger, Winterberg, Frey, Hoffmann), théorie de la fibrillation par circulation en étapes de l'onde contractile

sous l'influence d'un blocage interauriculaire (de Boer), enfin théorie du mouvement circulaire par diminution de la période réfractaire et blocage interauriculaire (Mines, Garrey, Lewis).

La théorie de Lewis, généralement admise, peut rendre compte des succès et des échecs observés en clinique dans le traitement des arythmies par la quinidine. On sait que la quinidine, dépresseur global du myocarde, agit contre la fibrillation en allongeant la période réfractaire, mais que d'autre part, en augmentant le blocage interauriculaire, elle compromet son action thérapeutique.

Bien que ces notions soient tout à fait théoriques, on peut penser qu'en associant à la quinidine un médicament agissant sur la conductibilité du myocarde dans le même sens qu'elle, et qui, par conséquent, en diminuant aussi la vitesse de conduction, favorise l'apparition du block, on ne puisse corriger favorablement son action contre l'arythmie complète.

C'est en effet ce qu'a prouvé l'échec partiel d'une première tentative proposant l'adjonction de la digitale à la quinidine, et dont les résultats très insuffisants ont été imputés à l'action dromotrope négative de la digitale, s'additionnant à la dromotropie négative de la quinidine (Hewlett, Sweeney).

Une autre solution a été proposée par von Bergmann (Zur Chinidinthérapie des Herzens Münch. Med. Wochenschr., 27 juin 1919, p. 705) : L'association du potassium à la quinidine. Dans l'esprit de son auteur, cette proposition ne repose sur aucune des données théoriques que nous venons d'envisager brièvement. Il rappelle seulement que pour Traube, le potassium exerçait une action cardiaque assez comparable à celle de la digitale, et proposé en conséquence, sans autres démonstrations expérimen-

tales, le traitement mixte quinidine et potassium dans les arythmies par fibrillation auriculaire.

Quoique tout à fait empirique, le problème mérite d'être posé, et nous avons désiré, sur l'instigation de notre maître, M. le Prof. Wiki, lui apporter ici notre contribution.

Dans un premier chapitre, nous rappellerons en quelques mots l'action cardiaque de la quinidine. Nous exposerons ensuite l'état actuel de la question si discutée du potassium quant à son action sur le cœur. Puis nous tenterons de prendre position en face de ces controverses au sujet du potassium, par quelques expériences faites avec ce corps.

Dans une seconde partie, associant dans nos expériences le potassium à la quinidine, nous rechercherons leur influence réciproque, dans la limite des moyens dont nous disposons. Nous n'avons étudié en effet que les modifications de la pression artérielle chez des lapins, en injectant successivement ou simultanément des solutions de sulfate de quinidine et de chlorure de potassium variant leurs concentrations et leurs rapports en poids.

Si nous ne pouvons ensuite prétendre apporter à la clinique des arguments nouveaux pour discuter la question de l'association de la quinidine et du potassium, nous espérons cependant avoir contribué à l'étude d'une nouvelle équation pharmacologique digne d'intérêt : quinidine + potassium, où le potassium est pour nous l'inconnue.

CHAPITRE PREMIER

1° Action cardiaque de la quinidine

La thèse que P.-N. Deschamps a consacré à l'action cardiovasculaire de la quinidine en 1922, après Lautesson, Frédéricq, Terroine, Frey, Hoffmann, Boden et Neukirch, Arillaga et les auteurs argentins, Jackson, Friedländer, Lawrence, etc., nous permet d'être bref. Nous rappellerons en quelques mots les conclusions de P.-N. Deschamps.

A. Action de la quinidine sur le myocarde.

1° L'action chronotrope négative, persistant après section ou atropinisation des vagues, résulte d'une « action bradycardisante sur le sinus ». Elle se manifeste dès les petites doses, après une accélération passagère de début, dont nous verrons l'explication plus loin.

2° Action bathmotrope négative, par allongement de la période réfractaire « portant surtout sur les oreillettes, au niveau du nœud de Tawara » : suppression par la quinidine de l'arythmie extrasystolique adrénalinique, de la fibrillation auriculaire nicotinique, de la fibrillation ventriculaire par BaCl_2 , et diminution de l'excitation faradique du myocarde.

3° Action dromotrope négative : allongement de l'espace P R, manifeste aussi sur les mécanogrammes, blocages expérimentaux sur les cœurs de grenouille, retard de propagation d'extrasystoles auriculaires et ventriculaires provoquées.

4° Action inotrope négative, évidente sur les mécanogrammes : diminution de l'amplitude des contractions, péristaltisme cardiaque.

B. L'action de la quinidine sur le vague.

Elle précède l'action sur le myocarde. Le centre bulbaire du vague est d'abord paralysé (dès 1.5 cg. par kg. la quinidine supprime la première phase de l'action de l'adrénaline) puis les terminaisons cardiaques (dès 2 cg. par kg. suppression du ralentissement et de l'arrêt du cœur de la première phase de l'action nicotinique). Nous avons nous-même noté à plusieurs reprises l'inexcitabilité du tronc du nerf vague sous l'influence de doses relativement faibles de quinidine (3 à 5 cg. par kg.) Cette action sur le vague est importante à noter ; elle explique l'accélération du cœur au début de l'action de la quinidine, par prédominance du sympathique, sur lequel la quinidine n'a que peu d'influence. Plus importante pour la thérapeutique, cette autre conséquence : si la paralysie du vague augmente la conductibilité auriculo-ventriculaire, on sait par contre qu'elle diminue la conductibilité intraauriculaire (Lewis).

La quinidine exerce donc sur le cœur une action dépressive globale myocardique et paralyse le vague.

C. L'action vasculaire de la quinidine a été peu étudiée. Quelque discutée qu'elle soit, il importe de savoir qu'elle est faible, tout à fait secondaire par rapport à son action cardiaque, qu'elle n'a même jamais entraîné une dépression notable chez les malades en traitement (Deschamps), et que la chute de pression que l'on relève chez les animaux en expérience est avant tout un effet cardioplégique. L'injection de quinidine dans la circulation s'ac-

compagne toujours en effet d'une diminution de pression très importante, suivant une marche en escaliers après chaque injection si celles-ci sont espacées, progressive au contraire si l'on injecte lentement 1 cg. par kg. par minute (Arillaga et auteurs argentins).

D. Action de la quinidine sur la pression.

Exposé de nos expériences.

Voici à ce sujet les effets sur la pression de nos trois premières expériences, auxquelles nous en ajoutons deux, pratiquées par le Prof. Wiki lui-même, et mises obligeamment à notre disposition, où l'on a injecté à des lapins du sulfate de quinine en solution à 5 % au début, à 1 % dans la suite, selon la méthode d'injections intraartérielles du Prof. Mayor, sur laquelle nous reviendrons plus loin. Les injections ne dépassent pas 1 cg. par kg. de sulfate de quinine. Pousées rapidement et espacées toutes les 3 à 5 minutes et plus, elles provoquent une chute de pression, en escaliers. Nous relevons seulement les pressions stabilisées. Ainsi qu'il a été dit, nous avons contrôlé plusieurs fois la suppression de la première phase de l'action de la nicotine, et l'inexcitabilité du vague sous l'influence de la quinidine. Les limites de ce travail ne nous permettent pas de détailler davantage les procès-verbaux de nos expériences.

Nous exprimons également les pressions en chiffres différentiels calculés toujours à partir de la pression initiale, et en deduisons une moyenne, afin de réduire, dans la mesure d'une si faible statistique, les variations individuelles.

L'ordonnée exprime les quantités de sulfate de quinine exprimées en cg. par kg. Les mesures correspondantes des pressions expriment chaque fois l'effet stabilisé

de chacune de ces doses, et sont relevées par conséquent chaque fois, immédiatement avant l'injection suivante. Nous nous sommes servi pour nos expériences du kymographe de Ludwig.

Tableau des pressions exprimées en mm. de Hg des expériences I à V.

Quinidine g. par kg.	I					II					Moyennes
	—	=	≡	IV	V	—	=	≡	IV	V	
0	116	100	92	107	130	0	0	0	0	0	0
1	105	94	98	102	111	—11	—6	+6	—5	—29	—9
2	101	94	92	101	91	—15	—6	0	—6	—39	—14
3	100	93	94	97	75	—16	—7	+2	—10	—55	—18
4	96	96	90	93	68	—20	—4	—2	—14	—62	—21
5	90	91	90	93	63	—26	—9	—2	—14	—67	—24
6		89		87	61		—11		—20	—69	—34
7	88	90		85		—28	—10		—22		—20
8		89		82	44		—11		—25	—86	—41
9	66	85		76		—50	—15		—31		—32
10	54	86		76	39	—62	—14		—31	—91	—50
12	42	66			36	—74	—34			—94	—68
14	40	66			35	—76	—34			—95	—69
16	30	58			32	—86	—42			—98	—76
18	16	30			32	—100	—70			—98	—90
20		26			30		—74			—100	—87

Nous voyons que la quinidine détermine régulièrement une chute notable de la pression, manifeste dès les plus faibles doses. La quantité totale maximum de quinidine que nous avons pu atteindre dans nos expériences a été de 21 eg. par kg chez le lapin N° V. Quelques minutes après la dernière injection, sont apparues des secousses violentes. La respiration s'est d'abord arrêtée, puis, deux minutes après, le cœur a cessé de battre.

2° L'action cardiovasculaire du potassium

Dès l'abord de cette question, nous nous sommes demandé s'il est possible actuellement de reconnaître aux éléments des aptitudes physiologiques les caractérisant spécifiquement. Il est certain que l'on a mieux établi le mécanisme des actions pharmacodynamiques de nombreux corps composés, par l'étude de leur structure stéréochimique, reléguant souvent au second plan l'importance de leur nature élémentaire.

Le problème qui intéresse toute la biologie ne peut être discuté ici. Nous désirons seulement souligner la complexité de son étude expérimentale, pour aborder notre sujet avec prudence. Les effets physiologiques des substances médicamenteuses sont bien différents, on le sait, « la différence allant presque jusqu'au paradoxe », suivant leur voie d'introduction dans l'organisme. C'est au sujet du potassium précisément que Richet écrivait : « Ce qui résulte en tous cas de mes expériences, c'est que l'injection sous-cutanée, l'injection intraveineuse et l'injection stomacale de chlorure de potassium, ont des effets bien différents, la différence allant presque jusqu'au paradoxe ». D'ailleurs Richet n'est pas le seul à relever ces phénomènes qui sont d'observation courante, moins paradoxaux qu'ils ne paraissent, et susceptibles d'être expliqués par des actions de masse, actions de concentration, et, par conséquent, par des effets de quantité plus que de qualité.

Mais quand il s'agit de l'action pharmacodynamique de corps tels que celui que nous étudions, c'est-à-dire d'un électrolyte, une difficulté plus réelle nous arrête. Nos sels potassiques, par exemple, utilisés en médecine, sont donnés en solution aqueuse. Or on sait qu'en physiologie nor-

male ils ne se présentent jamais à l'organisme qu'accompagnés de « sels tampons » ou de substances colloïdes, c'est-à-dire sous une forme plus ou moins « latente ». La mise en liberté de ces sels et leur résorption se fait lentement, au fur et à mesure des besoins de l'économie, pourrait-on dire.

Nous faisons ces rapides considérations pour nous mettre en garde contre une interprétation trop hâtive des expériences de laboratoire au sujet des sels de potassium, et pour ne pas oublier que nos modes d'expérimentation avec cette substance s'éloignent considérablement de ses processus normaux d'assimilation.

Le fait est que la question de l'action cardiovasculaire du potassium est particulièrement sujette aux controverses.

Sans refaire l'historique de ces débats, nous l'illustrons de quelques opinions : On sait que Traube, le premier, décrit l'action des sels potassiques, leur reconnaissant, à petites doses, une action cardiotonique « semblable à celle de la digitale ». Cette opinion, contestée en partie, est cependant encore partagée par nombre d'auteurs, s'accordant à reconnaître au potassium, à certaines doses et dans certaines conditions d'expérimentation, une action tonique sur le cœur (Mickwitz, Podcopaiew, Aubert et Dehn, Bottazi, Astolfoni, etc...) L'action toxique des sels de potassium fut étudiée tout d'abord par Blake : il prétendit qu'injectés dans le sang, ces sels agissent directement sur le cœur, et que la mort est due précisément à l'arrêt du cœur.

Depuis Blake, certains auteurs n'ont retenu de l'action potassique que sa toxicité pour le cœur. Pour Heinz, en effet, on n'a jamais observé, même avec de petites doses de sels de potassium, que l'activité cardiaque fût renforcée ; commentant diverses opinions d'expérimentateurs, il conclut que l'action d'ensemble du potassium s'exerce dans

le sens d'un affaiblissement : « Das Kalium wirkt also, wenn überhaupt, stets im Sinne einer Abschwächung ».

Experiment. Pathol. I. p. 921. D'après Guttman également « même les petites doses de sels potassiques dépriment l'activité cardiaque : répétées elles ont une action cumulative et tuent ».

C'est, croyons-nous, également l'opinion de Löwi, de Poulsson, et à leur suite, de nombreux médecins.

Mais, exposons avec plus de précision l'état actuel de la question.

L'action cardiaque du potassium

1° *Action chronotrope*. L'action cardiaque du potassium se caractérise par une diminution de fréquence des pulsations, action chronotrope négative évidente, ne prêtant pas à discussion. Tous les auteurs admettent que si cette action s'exerce en grande partie par l'intermédiaire d'une excitation vagale (le ralentissement du pouls obtenu par le potassium fait place à une accélération notable si l'on sectionne les vagues), elle se porte également sur le myocarde lui-même (le ralentissement du cœur par le potassium pouvant être encore obtenu après section ou paralysie des vagues). D'ailleurs, pour Howell et Zondek, toute excitation du vague agirait sur le cœur, en libérant l'ion K, dont l'action se porte alors sur la fibre myocardique.

Nos expériences, tant sur la grenouille que sur le lapin, confirment toujours l'action chronotrope négative du potassium.

Gronberg, perfusant un cœur de chien, isolé selon la méthode de Langendorf, avec une solution de Ringer-Locke contenant $0,06 \text{ }^0_0$ de KCl, note ce même effet chronotrope négatif, « mais après une passagère accélération. » Nous retrouvons dans nos expériences, à plusieurs reprises,

cette passagère accélération de début, en dehors quelquefois, semble-t-il, de toute manifestation douloureuse. Mais, comme souvent, les animaux chez lesquels nous avons expérimenté, se débattaient immédiatement après chaque ins-tillation ou injection de KCl, bien que chloralosés au préa-ble, nous ne pouvons attribuer ces manifestations du dé-but de l'action potassique à une action pharmacodynamique.

2° *L'action bathmotrope* du potassium est négative (Ho-well, Heffter). Pour Ringer également, le potassium allonge la période réfractaire. Nous ne pouvons reprendre ici leurs expériences, et les citons seulement pour compléter notre documentation. « Le myocarde, sous l'influence du potas-sium, devient moins excitable, ou inexcitable, suivant la dose, aux excitations mécaniques ou électriques. » (Heinz). Lusana reconnaît qu'à petites doses déjà le potassium exerce une action bathmotrope négative. Nous réservons cependant les conclusions pratiques que nous pourrions faire à ce sujet, en considération de l'action tonique pré-dominante du potassium sur le vague. Or, il est établi que l'excitation du vague diminue la période réfractaire, réduit à la fois la rhéobase et la chronaxie du myocarde (H. Fré-déricq), donc en augmente l'excitabilité.

Nous faisons ces remarques en songeant aux suggestions que nous avons exposées dans l'introduction. Si l'on cherche à associer le potassium à la quinidine dans le trai-tement de la fibrillation auriculaire, il faudra tenir compte de ces différents facteurs, agissant chacun dans leur sens et même contradictoirement : la quinidine luttant contre l'arythmie en diminuant l'excitabilité du myocarde, le po-tassium, capable d'agir dans le même sens, mais, par l'in-termédiaire du vague qu'il excite, capable aussi d'augmen-ter l'excitabilité du cœur, et par là de s'opposer aux bons

effets de la quinidine. Il est vrai que celle-ci paralysant le vague, ce danger serait peut-être écarté. Nous ne pouvons que formuler des hypothèses, tant que l'expérimentation n'aura pas dit quelle est la résultante de ces actions.

D'ailleurs, nous avons prévenu dès le début que notre travail représente seulement une modeste contribution à cette question, et que nous n'avons jamais eu la prétention de résoudre d'emblée un problème si complexe.

3^e *L'action dromotrope* du potassium. Nous n'avons trouvé que peu de renseignements à ce sujet. Des doses massives de KCl injectées directement dans le cœur, ainsi que nous l'avons expérimenté chez des grenouilles et des cobayes, produisent un bloc complet, très manifeste sur nos électrocardiogrammes, et à la seule inspection. Mais souvent la seule piqure du cœur entraîne les mêmes phénomènes. Nous n'avons d'ailleurs jamais constaté de block même avec des doses considérables de KCl injectées dans la circulation. Mathison, par contre, aurait observé l'apparition de block auriculo-ventriculaire par l'administration de sels de potassium. Remarquons d'autre part, que Lewis et ses collaborateurs ont trouvé que l'excitation du vague, qui diminue la dromotropie auriculo-ventriculaire, augmente par contre la vitesse de conduction intraauriculaire.

Peut-être le potassium, agissant ainsi en dromotrope positif, serait-il capable de corriger favorablement dans ce sens l'action de la quinidine, si l'on s'explique, comme nous l'avons dit, les échecs de celle-ci dans le traitement des arythmies, par son influence ralentissante sur la conductibilité du myocarde auriculaire ?

Cependant, comme première condition d'une association avantageuse éventuelle des deux médicaments, il faudrait d'abord, semble-t-il, pouvoir démontrer que le potassium,

à l'instar de la digitale, renforce l'activité cardiaque, augmente l'énergie des contractions, ou, tout au moins, ne les affaiblit pas. La quinidine en effet, par son action dépressive puissante, conduit au collapsus cardiaque dès que le myocarde s'affaiblit (Deschamps). Mais il suffirait, croyons-nous, au correctif éventuel de la quinidine, de ne pas exercer d'action cardioplégique importante, sans exiger nécessairement de lui d'agir en tonicardiaque. De l'analyse clinique de l'arythmie complète, il ressort en effet, que « les sensations subjectives pénibles et les phénomènes douloureux, résultent de la trop grande énergie des contractions cardiaques » (Deschamps). Ces constatations sont également à la base de la théorie des états hyperkinétiques du cœur, émise par Wenkebach. Nous ne pouvons insister, et ce sont là d'ailleurs des hypothèses. Mais nous sommes ainsi conduits à étudier l'influence du potassium sur la puissance de la contraction cardiaque.

4° *L'action inotrope* du potassium, bien que paraissant a priori d'une analyse aisée, est cependant encore le sujet de nombreuses contradictions. Aussi pour plus de clarté, envisagerons-nous séparément chacune des opinions.

I. LE POTASSIUM CARDIOTONIQUE.

Nous avons donné déjà un aperçu de la question ; relevons maintenant quelques faits. Bottazi trouva qu'une solution isotonique de KNO_3 sur un cœur isolé de grenouille, allonge la diastole et renforce la systole. Des solutions hypertoniques de ce sel affaiblissent le cœur, et l'arrêtent. Il fait les mêmes constatations en instillant le sel sur le cœur *in situ*.

Pour Astolfoni, si de fortes doses de potassium arrêtent le cœur en diastole, des doses faibles ne font qu'allonger

la diastole et renforcent la systole. Il constate que l'atropine ne modifie pas le phénomène.

Richet : « Avec de petites doses de KCl on observe d'abord une phase de stimulation de l'énergie cardiaque, avec augmentation de pression et ralentissement du pouls. »

Aubert et Dehn reconnaissent au potassium cette même phase cardiotonique à faibles doses. Par contre, ils ont constaté que lorsque les injections intraveineuses dépassent en valeur de potassium 0,003 gr. par kg., la pression baisse et le cœur s'affaiblit.

Mais, ce que ne disent en somme aucun des expérimentateurs que nous citons, cette action cardiotonique de début est-elle passagère, suivant immédiatement une injection de potassium à faible dose, ou dure-t-elle encore quelque temps après l'injection, et pourrait-on en ce cas compter sur elle pour tonifier un cœur affaibli ?

Nous discuterons plus loin cette question à propos des travaux de Mickwitz et de ceux de M^{lle} Rosenberg.

Nous devons maintenant exposer la contre-partie de ces faits.

II. LE POTASSIUM CARDIOPLÉGIQUE.

Nous savons déjà, par les opinions que nous venons de citer, que le potassium est capable d'agir en tant que cardioplégique, en diminuant la pression et en affaiblissant le cœur. Il n'est donc pas étonnant de voir que bon nombre d'auteurs ont insisté surtout sur cette action paralysante du potassium. Mais il nous semble peut-être exagéré d'écrire comme Heinz « l'action du KCl est caractérisée par une diminution de l'activité cardiaque, diminution de grandeur des contractions et diminution de fréquence. Jamais on n'observe quelque renforcement ou accélération du cœur. Le potassium dès le début, agit par conséquent

dans le sens d'un affaiblissement » (loc. cit.) Nous ne pouvons également, pour le moment, partager sans réticence l'opinion de Heffter et de Guttmann que nous avons mentionnée. Par contre, un des jugements les plus complets que nous ayons relevé à ce sujet, ferait croire en fait que l'action dominante du potassium sur le cœur est une action cardioplégique. « En perfusant un cœur avec une solution de KCl 0.06 %, les contractions cardiaques diminuèrent de fréquence et d'amplitude. Cependant au début, 5 à 10 minutes après la perfusion au KCl, on remarquait d'abord une certaine augmentation de l'activité cardiaque, mais qui diminue bientôt et se stabilise à un moindre niveau. » (Grünberg. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 139 Band. Heft 5 et 6 Feb. 1929, p. 344.)

Que conclure de cet exposé sinon qu'il est malaisé de prendre position en face de ces divergences d'opinion. Aussi avons-nous cherché à nous orienter personnellement, sans toutefois entreprendre la discrimination complète du problème, qui n'est pas notre sujet. Nous espérons seulement dégager quelques indications.

Voici les résultats de 5 expériences faites par nous sur le cœur de grenouille. Cœur mis à nu, péricarde ouvert, nous avons instillé du KCl. Les mécanogrammes sont obtenus selon la méthode de suspension d'Engelmann. Nous ne tenons compte que de cœurs vigoureux : pour des raisons techniques nous ne relevons que les débuts de nos expériences, l'appareil fonctionnant irrégulièrement dès que l'animal se débat ou que le cœur s'affaiblit.

La première ligne indique le nombre de pulsations et la hauteur de la systole au début de l'expérience, avant toute injection.

Grenouilles	Subst. instillée	Titre en o/o	Quantité gouttes	Nombre des contrac- tions par minute immédiatement après	Hauteur des contrac- tions en mm. immédiatement après.	Nombre des contrac- tions par minute après 2 à 4 minutes	Hauteur des contrac- tions en mm. après 2 à 4 min.	Durée en minutes entre chaque instillat.	Diastole Rapport systole	SUITES
I ♂ 40 g.	— KCl »	— 5 »	— II II	39 48 54	18 18 16	— 30 30	— 20 15	— 5'	+	Affaiblissement.
II ♂ 40 g.	— KCl	— 5	— II	45 57	27 20	— 39	— 30	—	+	Irrégularités de force.
III ♀ 30 g.	— KCl » »	— 1 » »	— I I I	48 54 48 42	6 6 6 8	— 48 42	— 6 7	— 2' 2'	++	Se débat. Irrégu- larité de force.
IV ♀ 30 g.	— KCl » atropine KCl	— 1 » 0,1 1	— II II I II	54 54 54 36 36	8 7 8 10 3	— 54 36 36 30	— 10 10 10 8	— 4' 3' 2'	+++	Affaiblissement.
V ♀ 25 g.	— KCl » »	— 1 » »	— I I I	66 66 0 0	49 19 diast. diast.	— 66 60 66	— 20 24 10	— 6' 4'		Défaut de fonc- tionnement de l'appareil.

Conclusions. — 1° Remarquons dans les trois premières expériences que chaque instillation est suivie immédiatement d'une accélération du rythme cardiaque. Mais l'animal se débattant un peu à ce moment, nous ne pouvons attribuer ce phénomène à une action médicamenteuse.

2° Le ralentissement des battements cardiaques dans la suite est constant.

3° Les mesures de l'amplitude des contractions enregistrées mécaniquement nous permettent, semble-t-il, d'affir-

mer qu'avant de manifester une action paralysante sur le cœur, le potassium paraît agir comme un cardiotonique. Nous disons « paraît agir » parce que nous pensons que nos mesures variant dans des limites très restreintes, n'indiquent pas à coup sûr une action tonique évidente. Cependant l'instillation de KCl suivie d'une légère augmentation de force des contractions paraît encore plus nette à l'inspection que sur nos tracés.

4° L'allongement de la diastole est d'une grande netteté.

5° L'affaiblissement des contractions après quelques instillations est constant. Le cœur s'épuise, ne bat plus que misérablement puis s'arrête. Il est souvent difficile alors de reconnaître un état diastolique ou systolique d'arrêt du cœur. Mais une de nos grenouilles a manifesté après chaque instillation un arrêt momentané du cœur en forte diastole. Les contractions reprenaient bientôt aussi vigoureuses qu'au début de l'expérience. Nous voulons retenir et souligner que le potassium ne nous a pas paru affaiblir d'emblée le cœur ; sans affirmer que son action de début soit nettement cardiotonique, nous pensons pouvoir dire qu'il ne déprime pas aussitôt. Il se peut que le cœur reste quelque temps indifférent à l'influence du potassium sur sa contractilité, jusqu'à ce que des doses plus fortes ou des doses faibles accumulées en diminuent l'énergie. Malheureusement, nous ne pouvons juger avec assez de précision si la conservation de la force des contractions après les premières instillations de KCl est durable, ou si, au contraire, cessant toute nouvelle instillation, le cœur montrerait cependant au bout de quelque temps un affaiblissement notable. Peut-être en pourrions-nous avoir une idée dans nos expériences ultérieures, où nous avons associé la quinidine et le potassium, la première agissant on

le sait, en déprimant la contractilité du myocarde. Or nous avons déjà dit que la quinidine produit le collapsus cardiaque si le cœur est affaibli : c'est d'ailleurs là une conséquence logique. Le comportement du cœur au cours de ces expériences nous renseignera dans une certaine mesure sur l'action d'ensemble du potassium. Mais auparavant il nous faut connaître son action vasculaire.

6° *L'action sur la pression artérielle* du potassium nous occupera particulièrement. Elle a déjà fait l'objet d'une thèse du laboratoire de pharmacologie de Genève, à l'instigation et sous la direction du Prof. Mayor : « Contribution à l'étude de l'action des sels de potassium sur le cœur et la pression sanguine, par M^{lle} R. Rosenberg, 1898. » Nous y reviendrons. Il nous faudra considérer d'une part, les modifications de la pression qui suivent immédiatement une injection de sels de potassium dans la circulation, et d'autre part, l'effet de cette même injection après que la pression se soit stabilisée. Cette dernière connaissance étant pour notre sujet la plus importante, nous ne nous attarderons pas sur le premier point.

Mickwitz expérimentant sur le chat avec KNO_3 en solution à 10⁰ 0, et en injections intraveineuses, note à chaque injection un abaissement momentané de la pression, pendant 5 secondes, suivi d'une élévation brusque de la pression pendant 10 secondes, qu'il attribue d'ailleurs en grande partie à une action musculaire, l'animal se débattant à chaque injection. Cependant, même chez les animaux curarisés, la pression dessine la même courbe, quoique plus allongée et à condition que l'on fasse rapidement l'injection. La dépression première s'efface si l'on a soin d'injecter lentement.

Böhm, injectant également au chat (voie veineuse proba-

blement) du KNO_3 à la dose de 5 gr., constate de même un abaissement passager de la pression avec diminution de fréquence du pouls, suivie d'une élévation rapide « pouvant atteindre jusqu'à 114 mm. de mercure au dessus de la pression normale ». Au point culminant de cette élévation de pression, le pouls est toujours notablement ralenti. Ces manifestations durent 2 à 3 minutes.

Rosenberg, Aubert et Dehn ont confirmé ces faits, que nous retrouvons aussi au cours de nos expériences. Mais nous avons toujours remarqué que ces manifestations nécessitent une injection poussée rapidement, et par conséquent apportant momentanément dans la circulation des doses relativement massives de potassium, et s'accompagnant en outre de phénomènes douloureux. Nous avons pu en effet injecter dans les veines du lapin du KCl à 5 $^0/0$, sans provoquer ces ondulations de la pression, en ayant soin d'opérer avec une extrême lenteur (8 cc. en 38 minutes par exemple).

Quant à savoir ce que devient la pression une fois stabilisée après ces passagères et souvent violentes perturbations, les opinions divergent encore, et les concilier n'est pas aisé. Pour Mickwitz, 40 secondes après l'injection, la pression se stabilise, soit au-dessous, soit au-dessus de son niveau antérieur. Tantôt elle dépasse de 28 mm. ce niveau (Taf. I. N° VIII après 2 injections de 0,05 gr.), tantôt elle tombe de 14 mm. (N° IV après 2 injections de 0,025 gr.).

Böhm, dont nous venons de rappeler les constatations, voit, 2 ou 3 minutes après l'injection de potassium, la pression retourner à son niveau primitif.

Voici maintenant les conclusions de M^{lle} Rosenberg :

« Les tracés que nous obtenons chez le chien, nous montrent :

a) Dans une première période un ralentissement des battements du cœur, coïncidant avec une élévation de tension intravasculaire.

b) Dans une deuxième période, l'accentuation graduelle de cette élévation de la tension, tandis que les battements du cœur cessent de se ralentir.

c) Dans une troisième période enfin, un ralentissement accentué du pouls, des irrégularités, des intermittences, le tout accompagné d'une chute énorme de la pression. »

Que penser en face de ces faits ?

Ce serait un travail considérable que de reprendre chacune des expériences des différents auteurs afin d'en analyser minutieusement leurs méthodes respectives et d'en dégager peut-être l'origine de leurs divergences. Mais, sans compter que nous ne pouvons l'entreprendre, on aboutirait seulement, croyons-nous, à formuler des hypothèses.

La seule remarque digne d'intérêt que nous suggère cet exposé, est l'importance considérable du choix de l'animal sur lequel on expérimente : Les chats de Mickwitz et de Böhm ne réagissent pas exactement comme nos lapins. Et si les expériences de M^{lle} Rosenberg sur le chien montrent une élévation de pression notable, par contre deux expériences identiques aux précédentes, faites par elle également, sur des lapins, donnent des résultats bien différents :

I. Pression avant l'injection 102				II. Pression avant l'injection 93			
Après la 1 ^{re} injection 98				Après la 1 ^{re} injection 96			
»	2 ^{me}	»	106	»	2 ^{me}	»	97
»	3 ^{me}	»	106	»	3 ^{me}	»	92
»	4 ^{me}	»	104				
»	5 ^{me}	»	121				

Nous avons pensé qu'il était intéressant de noter ici, sans insister, une remarque que nous a suggérée le professeur Wiki : Le globule rouge du lapin est très riche en potassium, celui du chien l'est beaucoup moins. Est-ce une des causes de la divergence ? Voici quelques chiffres relevés dans Kobert (Vergiftungen II, 210).

Tableau de la teneur en K_2O du sang de différents animaux, et du sang humain, d'après Kobert.

	Par 1000 g. sang Sérum + Globules	Par 1,000 g. Globules rouges	Par 1,000 g. Sérum
Génisse	0,407 g.	0,722 g.	0,255 g.
Mouton	0,405	0,744	0,256
Chèvre	0,396	0,679	0,246
Cheval	{ 1,475 2,738	{ 4,939 3,326	{ 0,263 0,254
Cochon	2,309	4,157	0,270
Lapin	2,108	5,229	0,259
Chien	{ 0,251 0,258	{ 0,289 0,257	{ 0,226 0,259
Chat	0,260	0,258	0,262
Homme	—	{ 7,455 8,587	—

Quoiqu'il en soit de cette intéressante question, pour nous la conclusion pratique en est un conseil de prudence. Nous n'aurons pas le droit de généraliser les résultats de nos expériences faites chez le lapin. Mais il est une question plus utile pour nous à envisager ; dans ces modifications de la pression, quelle est la part du cœur et celle des vasomoteurs ? Il est à priori assez difficile de les séparer. Le rôle important d'une vasoconstriction est démontré par la chute considérable de la pression si l'on élimine

l'action du centre vasomoteur dans la moëlle allongée en pratiquant une section médullaire sous le bulbe ou même dans la partie supérieure de la moëlle cervicale, au moment où la pression manifestait une ascension notable sous l'influence du potassium (Rosenberg). Voici, par exemple, les résultats concernant la pression chez un lapin de 2 kg. expérimenté par Rosenberg (III^e série, I exp.) Pression primitive 102 mm de Hg.

Après 5 injections intraartérielles d'une solution de NO_3K à 10⁰.₀ (probablement 1 cc. par injection), la pression atteint 122 mm. de Hg. A ce moment on sectionne la moëlle sous le bulbe. Aussitôt après l'opération la pression n'est plus que de 46 mm. « Il semble donc qu'en ayant séparé la moëlle allongée d'avec les centres vasomoteurs qui s'y trouvent, on a détruit la cause de l'élévation de la pression » par le potassium.

Podcobaïew attribue également l'élévation de la pression par le potassium, à une excitation des vasomoteurs : preuve en est pour lui la diminution du volume de la rate, qui suivrait une injection de sels potassiques dans la circulation. On peut penser cependant que les variations de volume de la rate ou du rein suivent passivement les modifications de la pression. (Jackson et Nelson.)

Nous ne voulons retenir d'ailleurs de tout ce qui précède qu'une idée assez générale, réservant à ce sujet des conclusions plus précises.

Que le potassium ait une action vasoconstrictrice produisant momentanément ou durablement une élévation de la pression, nous croyons pouvoir l'admettre.

Quant au comportement du cœur lui-même, nous pensons que, s'il est interdit d'assigner à coup sûr un renforcement du muscle cardiaque ou une paralysie immédiate de son activité, il n'est peut-être pas illogique de croire

que, supportant longtemps cette élévation de la pression ou ses perturbations momentanées, le myocarde n'est pas en danger d'un affaiblissement grave : « Un cœur qui faiblit réellement par le fait d'une paralysie de la fibre ne peut guère maintenir une pression aussi élevée que nous observons, et cela quelle que soit l'importance que l'on veuille bien donner à l'élément vasoconstriction. » (Rosenberg). D'autre part les injections de potassium consécutives à la section de la moelle amènent de nouveau une élévation de la pression : soit par exemple une pression de 68 mm. immédiatement après la section de la moelle. Deux injections de NO_3K à 40⁰/₀ l'élèvent ensuite à 85 mm. (Rosenberg III^e série, 2^e exp.) Ces élévations, même temporaires, de la pression après chaque injection, la moelle étant coupée, semblent bien indiquer une action cardiaque inotrope positive (opinion exprimée souvent par le Prof. Mayor). Mais les expériences de M^{lle} Rosenberg ne sont pas toujours très éloquentes à ce sujet (la pression étant restée à peu près stationnaire dans l'une d'elles).

Le potassium est-il vraiment cardiotonique ? Nous ne pouvons le dire. Peut-être le cœur, comme nous le disions déjà, reste-il assez indifférent à l'influence des premières injections de potassium, jusqu'à ce que, la dose létale atteinte, il entre en collapsus.

Nos expériences avec le potassium et la quinidine nous renseigneront probablement mieux à ce sujet, la quinidine servant pour ainsi dire de nouveau critérium à l'action cardiaque du potassium.

Il nous faut maintenant exposer nos propres recherches sur l'action cardiovasculaire de cet élément.

L'action cardiovasculaire du potassium

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Nous avons entrepris une série d'expériences sur le lapin, variant les doses et les modes d'injection, nous servant presque exclusivement du chlorure de potassium, afin d'éviter toute action ionique secondaire imputable à l'anion.

Mais, avant d'aborder l'étude de l'action du KCl sur la pression, nous désirons ouvrir ici une parenthèse.

Le kymographe ne nous renseignant que dans une faible mesure sur le comportement du cœur au cours de nos expériences, nous avons recherché quelles pouvaient être les données d'un enregistrement électrocardiographique de la contraction cardiaque en même temps que s'inscrit au manomètre la pression sanguine.

Quelques données électrocardiographiques.

Rappelons tout d'abord que pour H. Frédéricq, il est impossible à l'heure actuelle de prendre position dans les débats sur les relations entre l'énergie électrique et l'énergie mécanique des contractions cardiaques. Cependant Einthoven et Hugenholtz affirment que l'empoisonnement du cœur par KCl montre un parallélisme rigoureux dans la diminution d'amplitude des inscriptions mécaniques et électriques. « Les sommets des mécanogrammes et de l'électrogramme deviennent simultanément et régulièrement plus petits. Les deux groupes de phénomènes sont intimement et indissolublement liés entre eux. » (d'après H. Frédéricq.)

Nous ne pouvons insister ici sur notre technique ; nous avons opéré en effet avec l'électrocardiographe à enregistrement direct de Duchosal et Luthi qu'ils expérimentaient précisément pour la première fois sur les animaux lors de nos expériences. Nous tenons à leur exprimer ici notre amicale reconnaissance. Leur appareil permet l'inscription mécanique simultanée, sur la même bande, de la courbe électrocardiographique et de la courbe de la pression.

Après divers essais, M. Duchosal qui réglait personnellement son appareil, a adopté le dispositif suivant : On se sert de deux électrodes à aiguilles que l'on pique, l'une immédiatement au-dessus de la fourchette sternale, dans la direction de la base du cœur, l'autre, sous-cutanée, en face du ventricule gauche. De cette façon, l'E. C. G. se montre complet, et dessine très nettement les soulèvements P. R. et T. On règle la vitesse de déroulement de la bande d'inscription du kymographion, de façon à espacer suffisamment les complexes successifs pour en faciliter la lecture.

Voici les résultats concernant nos constatations électrocardiographiques. On se reportera au tableau des pressions de ces expériences pour connaître la quantité de KCl à chaque injection, et la pression correspondante.

	Inj. N°	Fréquence des puls.	Amplitude onde R	Distance P Q	Distance R au P suivant	REMARQUES
Exp. IX.	O	270	7-8mm	1mm	3,5mm	
	I	282	8-10	1	4	15 sec. ap. le début de l'inj.
	II	252	7-13	0,5	6	Id. Id.
	III	300				E. C. G. troublé.
Exp. VII.	O	282	10-14	1	3,5	
	I	300	6-9	1,1	3,1	2 min. ap. le début de l'inj.
	II	264	11-14	1	4,5	5 » »

La méthode, encore à l'étude, ne nous permet pas de conclusions certaines. Mais nous croyons que si nos chiffres ne témoignent pas d'un renforcement de l'énergie des contractions, puisque les mesures des hauteurs de l'onde R, montrent des variations au-dessus et au-dessous des hauteurs primitives, il est en tout cas peu probable qu'ils indiquent une paralysie nette de la fibre myocardique. L'allongement de la diastole mesurée de l'onde R d'une contraction à l'onde P de la suivante, est par contre très net. Mais les chiffres qui mesurent la vitesse de conduction de l'onde contractile, des oreillettes aux ventricules (distance P Q) interdisent toute conclusion sur l'effet dromotrope du potassium. L'intérêt pratique de ces données nous a paru mériter leur mention dans ce travail, car nous ne doutons pas que les progrès de cette méthode, que Duchosal et Luthi perfectionnent actuellement, apporteront à la pharmacodynamie expérimentale de précieuses ressources.

A titre d'exemple, voici les tracés de l'exp. VII.

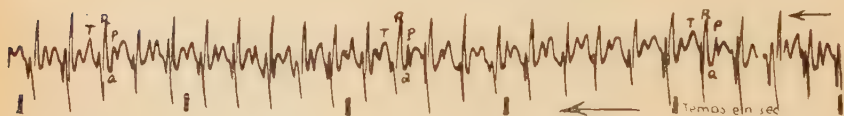


Fig. I. — Tracé de 5 sec. d'un électrogramme pris chez un lapin de 2,950 gr. Animal normal. Electrodes à aiguilles placées comme il a été dit. Le tracé se lit de droite à gauche, le temps est marqué en secondes. Pulsations 282 par min. Hauteur de l'onde R 10 à 14 mm. Distance P Q 1 mm. Distance de l'onde R d'une contraction à l'onde P de la suivante : 3.5 mm.

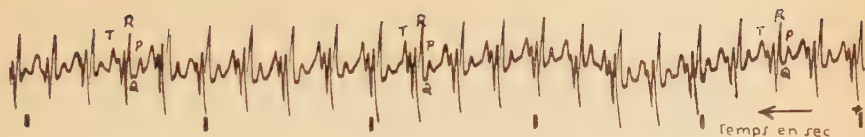


Fig. II. — Electrogramme du même animal. Après deux injections intraartérielles de 1 cg. par kg. chacune d'une solution de KCl à 1⁰/₁₀. Pulsations 264 par min. Hauteur de l'onde R 11 à 14 mm. Distance P Q 4 mm. Distance R P 4,5 mm.

Enfin mettons tout de suite à part l'expérience V : lapin 2.390 gr. utilisé pour des recherches, au moyen de l'électrocardiographie, sur la nature des irrégularités du cœur que l'on remarque immédiatement après une injection de potassium poussée très rapidement. Un tracé obtenu pendant cette période troublée en général par des secousses, montre 20 secondes après le début d'une injection de 1 cc. de KCl à 12⁰/₁₀, des systoles complètes accumulées ou distancées irrégulièrement. Le stimulus, par conséquent, n'a pas été déplacé, ce sont des contractions sinusales.

Le même lapin nous a permis de faire une constatation très intéressante. Au début de l'expérience, avant toute injection, nous avons recherché l'effet de la nicotine à la dose de $\frac{1}{40}$ de mmg. par kg. en injection intraartérielle : elle produisit un ralentissement très marqué (de 300 pulsations à 178) pendant 2,5 sec., suivie d'une accélération à 312, comme il est de règle. Après l'injection de 1 cg par kg. de KCl, la nicotine réinjectée à plusieurs reprises ne produisit plus aucun effet. On sait que la première phase de l'action de la nicotine est due à une excitation du centre bulbaire du vague, et la seconde à sa paralysie, le sympathique, excité d'ailleurs par la nicotine,

exerçant de son côté son action accélératrice (Clerc et Pezzi),

Le potassium n'ayant jamais eu la réputation de paralyser le vague, nous ne comprenons pas comment il a pu supprimer les effets de la nicotine.

Abordons maintenant l'étude des modifications de la pression sous l'influence du KCl.

I^{re} série. — Nous avons pratiqué des injections intraartérielles, selon la méthode de M. Mayor, dans le bout central de l'artère crurale, évitant ainsi les actions brutales des injections intraveineuses. Nous ne relevons que les pressions longtemps stabilisées, n'attribuant pas l'élévation immédiate, peu durable, ou la chute, qui suit immédiatement les injections à une action purement pharmacodynamique.

Nous nous servons du kymographe de Ludwig. Suivent les procès-verbaux résumés de 4 expériences.

N° VI. — Lapin 2,390 gr. A reçu dans le courant de 1 h. 10, 22 injections intraartérielles de KCl à 1 0/0 pour les 20 premières injections, et 3 0/0 pour les 2 dernières, chaque injection étant respectivement de 1 à 2 et de 3 cg. par kg., et durant de 15 à 20 sec. Elles sont espacées toutes les 2 min. On pique les électrodes de l'E. C. G. à la 5^{me} injection.

N° VII. — Lapine 2,950 gr. A reçu en 1 h. 10 injections intraartérielles de KCl à 1 0/0, chacune de 1 cg. par kg., dans les mêmes conditions que précédemment. Sa curarisation après la 2^{me} inj. fait croître la pression de 13 mm., que nous avons soin de déduire dans notre tableau.

N° VIII. — Lapine 3,000 gr. Reçoit en 35 min. 8 inj. de NO₃K à 1 0/0 selon la même technique, à raison de

1 cg. par kg. par injection. sauf la dernière de 2 cg. par kg. Elles sont espacées de 3 jusqu'à 20 min. La section des vagues après la 8^{me} injection fait croître la pression de 60 mm. !

N° IX. — Lapin 2,500 gr. Reçoit en 1 h., 8 injections de KCl à 12 0/0, de 4,8 cg. par kg. chacune. Durée de chaque inj. 10 sec. Temps entre les inj. 5 à 10 min. Confer E. C. G.

L'ordonnée exprime les quantités de KCl en cg. par kg.

Nous pensons ne pas devoir tenir compte dans nos moyennes de l'exp. IX, qui a été faite selon une méthode assez peu comparable aux précédentes, mais que nous mentionnons pour ses données électrocardiographiques.

Tableau des pressions stabilisées des expériences VI à IX.

KCl cg. p. kg.	EXPÉRIENCES N°								Moyennes (IX exclus)
	VI	VI	VIII	IX	VI	VII	VIII	IX	
0	110	97	107	90	0	0	0	0	0
1	115	95	124	—	+5	+2	+17	—	+8
2	116	91	112	—	+6	—6	+5	—	+2
3	118	105	123	—	+8	+1	+5	—	+5
4	112	104	119	—	+2	0	+16	—	+6
5	110	98	118	90	0	—6	+12	0	+2
6	112	107	120	—	+2	+3	+11	—	+5
7	112	107	120	—	+2	+3	+13	—	+6
8	114	105	—	—	+4	+1	+13	—	+6
9	114	102	—	—	+4	—2	—	—	+1
10	117	100	—	80	+7	—4	—	—10	+2
15	117	—	—	98	+7	—	—	+8	+7
20	114	—	—	86	+4	—	—	—4	+4
25	120	—	—	98	+10	—	—	+8	+10
30	106	—	—	72	—4	—	—	—18	—4
35	—	—	—	70	—	—	—	—20	—
40	—	—	—	30	—	—	—	—60	—

Les pressions sont mesurées en mm. de mercure. Nous ne tenons pas compte des fractions.

II^e série. — Ajoutons également à ces données quatre expériences où nous avons pratiqué des injections intraveineuses de KCl, chez des lapins, dans le bout central de la veine jugulaire.

N^o X. Lapin 2,500. gr. A reçu dans le courant d'une heure, 13 injections intraveineuses de KCl. Les six premières en solution à 5⁰/₁₀₀, à raison de 2 mg. par kg. Les suivantes en solution à 1, 2, 3, 4, 5⁰/₀ sont respectivement de 4, 8, 12, 16, 20 mg par kg. Les deux dernières de 10⁰/₀ sont de 40 mg par kg. Les injections sont pratiquées lentement, durant 2 à 3 minutes, et ne déterminent que de rares et faibles secousses.

N^o XI. Lapin de 2,100 gr. A reçu dans le courant de 20 min. 13 cc. d'une solution de KCl à 5⁰/₀, en injection intraveineuse continue : chaque centimètre cube étant par conséquent injecté lentement (1-2').

N^o XII. Lapine 2,000 gr. A reçu en 22 min. 12 cc. d'une solution de KCl à 5⁰/₀ en injection intraveineuse continue. Le pouls dès le début de l'injection s'est montré coupé fréquemment de faux pas.

N^o XIII. Lapin 2,600 gr. A reçu en 38 minutes 8 cc. d'une solution de KCl à 5⁰/₀ en injection intraveineuse continue. Syncope après le 6^{me} cc. Une injection d'adrénaline fait alors monter la pression à 142. Mais le cœur ne manifeste pas de ralentissement, il reste irrégulier, incomptable, entrecoupé de nombreux faux pas.

Nous avons dressé pour ces expériences un tableau comparable à celui des injections intraartérielles de potassium.

Tableau des pressions exprimées en mm. de Hg
des expériences X à XIII.

KCl cg. p. kg.	X	XI	XII	XIII	X	XI	XII	XIII	Moyennes
0	106	109	90	105	0	0	0	0	0
1	100				-6				
2	102	116	89	106	-4	+7	-1	+1	+2
3	105				-1				
4	104			108	-2			+3	
5	104	112	93		-2	+3	+3		+3
6	—			110				+5	
7	104	117	95		-2	+8	+5		+4
8	—			108				+3	
9	—								
10	—	117	96	108		+8	+6	+3	+6
11	100				-6				
12		118	98	0		+9	+8		+9
13									
14									
15		117	101			+8	+11		+10
16									
17		117	101			+8	+11		+10
18									
19									
20		127	102			+18	+12		+15
25		100	87			-9	-3		-6
30		80	20			-29	-70		-50

Conclusions. — Les pressions étant sujettes à de nombreuses variations d'une expérience à l'autre, nous ne pouvons formuler de conclusions certaines. Les moyennes que nous obtenons semblent démontrer qu'il existe une certaine tendance à la surpression, et point de tendance nette à la chute. Cependant on voit que la pression n'est que peu modifiée par le potassium dans l'ensemble de son action, si l'on excepte les perturbations qu'elle subit immédiatement après chaque injection, que nous croyons avec Mickwitz être dues à des actions réflexes, des actions de défense, à des contractures ou au relâchement du muscle

cardiaque sous l'influence de doses relativement massives de potassium pendant l'injection.

La même inconstance des effets du potassium sur la pression est caractéristique dans les expériences de Mickwitz :

Il pratique des injections intraveineuses de KNO_3 à 10⁰/₀ chez le chat. Elles sont espacées de façon à laisser également à la pression le temps de se stabiliser. On déduit facilement du tableau ci-dessous le nombre d'injections à chaque expérience, les plus faibles étant de 2,5 eg. par kg., les plus fortes de 10 eg. par kg. Nous éliminons les Nos VII et XIII qui avaient reçu au préalable d'autres substances (SrCl_2 et CaCl_2). Les trois dernières sont pratiquées sur des chats curarisés.

Ug. p. kg.	IV	V	VI	VIII	IX	X	XI	XII	XIV	XV	XVI
0	170	173	154	173	164	176	179	69	99	74	93
2.5	166										
5	156	176	165	170				70	113	116	94
10			168	184	130	145	174		114	123	90
20		18	160	183	18	169	60		124	134	91
25	30								26	4	
30			16	159		170					
40				146		72					

Donner une explication certaine de ces chiffres nous est impossible. Nous ne pouvons que formuler des hypothèses. A considérer le tableau des pressions de nos lapins, on constate que celles-ci se stabilisent assez régulièrement autour de la pression primitive : et qu'en effet leurs moyennes exprimées en chiffres différentiels à partir des pressions primitives, comme nous l'avons dit à propos de la quinidine, semblent tendre vers zéro ou se tenir très légèrement au-dessus de zéro. Nous serions tentés de croire avec Frey que « le cœur ne se laisse pas enrichir

en potassium, par l'apport multiplié de sels potassiques. » (Therap. Halbmonatsh., Heft 17, 1921, p. 534.)

On sait d'autre part que le potassium s'élimine très rapidement : « Le KCl en injection sous-cutanée chez le lapin et le chien a montré que son temps d'absorption est égal sensiblement à son temps d'élimination. » (Richet). Mais quelles sont les doses injectées, quelle est la vitesse d'élimination ? Les chiffres ne nous sont pas connus. Ce ne sont donc là que des approximations, qui, si elles semblent justifier notre hypothèse, ne la démontrent nullement.

D'ailleurs, ce qu'il nous importe pour la deuxième partie de notre sujet, l'association du potassium à la quinine chez le lapin, c'est de savoir que vasoconstricteur surtout, et cardioplégique à fortes doses seulement, le potassium pourrait éventuellement servir d'adjuvant à l'action de la quinidine sur la fibrillation. Mais il faudrait démontrer toutefois que par ses effets bathmotropes négatifs et dromotropes positifs peut-être (nous ne pouvons nous prononcer) sur le myocarde, il est capable de favoriser d'une part l'action de la quinidine (bathmotropie négative) et de la corriger utilement d'autre part, dans le sens que nous avons dit (dromotropie positive).

Nous allons expérimenter selon nos moyens, c'est-à-dire par les mesures des pressions et de la fréquence des pulsations, l'association des deux corps.

Dès à présent nous pouvons prévoir que si contrairement à nos conclusions, le potassium est dès le début de son action un paralysant cardiaque, nous obtiendrons en lui adjoignant la quinidine, des chutes de pressions brutales, irréductibles, aboutissant rapidement au collapsus cardiaque.

CHAPITRE II

Action cardiovasculaire de la quinidine et du potassium associés.

Dans la littérature médicale, nous n'avons pas trouvé d'expériences à ce sujet, sauf une note de von Bergmann. Comme nous le disions au début de ce travail, von Bergmann, encouragé par F.-B. Hoffmann, son collègue à Strasbourg, a proposé en 1919 déjà l'association des deux médicaments dans le traitement des arythmies par fibrillation auriculaire, sans cependant s'être appuyé, à notre connaissance, sur d'autres raisons que l'analogie prétendue par Traube, de l'action cardiaque du potassium à l'action cardiaque de la digitale. Cette opinion a dû être revue depuis Traube (voir à ce sujet la thèse de M^{lle} Rosenberg). On sait, par exemple, que le cœur des grenouilles s'arrête en systole sous l'influence de la digitale, en diastole par contre dans l'intoxication par les sels de potasse. La période digitalique d'accélération du pouls avec haute pression malgré l'arythmie, manque dans la courbe de la potasse.

L'opinion de Traube a dû être également corrigée quant au mécanisme de l'action de ces deux substances. Il attribuait, en effet, aussi bien pour le potassium que pour la digitale, le ralentissement des pulsations cardiaques, à une action prépondérante sur le vague, reléguant au second plan leur influence sur le myocarde lui-même.

Depuis, Vulpian et François-Franck ont montré que la

digitale exerce son action à la fois sur le système nerveux du cœur et sur la fibre myocardique. Et Ranke, Gutmann, Podcobaïew ont fait d'autre part, semble-t-il, cette même démonstration pour le potassium, qu'ils admettent agir principalement sur la musculature du cœur.

Nous voulons commencer ce chapitre par l'exposé de nos expériences.

Les sept premiers lapins ont reçu dans le bout central de l'artère crurale des mélanges variables de solution de KCl et de sulfate de quinidine.

D'une expérience à l'autre, et même au cours de chacune d'elles, nous avons varié les rapports pondéraux des deux substances. Suivent les procès-verbaux de nos expériences, nous les schématiserons ensuite dans un tableau.

EXPÉRIENCE XV.

Lapine 1,900 gr. Comme dans toutes nos expériences, nous avons introduit une canule dans la trachée, puis découvert la carotide qu'on met en communication avec le manomètre à mercure du kymographe. L'artère crurale droite est mise à nu, et reçoit également une canule par où l'on procèdera aux injections intraartérielles.

La solution injectée dans ce cas se compose d'un mélange en parties égales de solution de sulfate de quinidine à 1 0/0, et de KCl à 3 0/0.

Les injections sont poussées lentement (1 à 2 min. pour 2 ou 3 cc.), de façon à permettre une dilution sanguine constante des substances injectées, et éviter ainsi des actions de masse et de concentration sur le cœur.

Les injections sont espacées de 5 à 10 minutes pour laisser à la pression le temps de se stabiliser. Nous ne tenons compte que de cette pression stabilisée. Nous avons relevé cependant les modifications immédiates de la pres-

sion après chaque injection ; nous les indiquons dans le tableau.

Pression au début 100 mm Pulsations 270. Respirat. 70.

Injection 1 de 0,5 cg par kg de quinidine.

1 » KCl.

La pression fait une chute lente et progressive et se stabilise à 92.

Cette chute de pression se montre donc aussi importante que celle que peut entraîner à elle seule la même quantité de quinidine. On modifie alors légèrement le rapport du potassium à la quinidine, pour rechercher une proportion plus favorable des deux substances.

Injection 2.

1 cg p kg de quinidine = 1,5 cg p kg quinidine au total

1 cg » KCl 2 cg » KCl »

Mais la pression manifeste encore une chute importante de 92 à 87.

Le pouls et la respiration, à ce moment, sont encore peu modifiés. Pulsations 264. Respiration 50.

Aussi, dans l'injection suivante, augmente-t-on la quantité de KCl par rapport à celle de la quinidine.

Injection 3.

1 cg p kg de quinidine = 2,5 cg p kg quinidine au total

3 » KCl 5 » KCl »

La pression n'accuse plus qu'une chute de 3 mm. de 87 à 84. Pouls 258. Pour reconnaître si l'influence du rapport est constante, on réinjecte le potassium et la quinidine dans les mêmes proportions qu'à la 3^{me} injection.

Injection 4.

1 cg p kg de quinidine = 3,5 cg p kg quinidine au total

3 » KCl 8 » KCl »

Or la pression reste stationnaire à 84.

On éprouve alors le rapport 1,5 de quinidine sur 3 de potassium.

Injection 5.

1,5 cg p kg de quinidine = 5 cg p kg quinidine au total
 3 » KCl 11 » KCl »

Chute importante de la pression de 84 à 74. Pouls 270. Respiration 36. Nous sommes conduits de cette façon à rechercher les effets de différents rapports pondéraux des deux substances.

Injection 6.

1 cg p kg de quinidine = 6 cg p kg quinidine au total
 3 » KCl 14 » KCl »

Pression stationnaire à 74.

Injection 7.

1 cg p kg de quinidine = 7 cg p kg quinidine au total
 6 » KCl 20 » KCl »

La pression de 74 atteint 78. Pouls 258.

Les 6 injections suivantes observent régulièrement le rapport de 1 cg. par kg. de quinidine pour 3 cg. par kg. de KCl.

La pression descend progressivement.

Inj. 8. Quin./KCl=8/23 cg p kg tot. Pression 76.

» 9.	»	9/26	»	»	75. Pouls 258
» 10.	»	10/29	»	»	74.
» 11.	»	11/32	»	»	75. Resp. 28.
» 12.	»	12/35	»	»	70.
» 13.	»	13/38	»		Mort.

L'animal, qui manifestait déjà des irrégularités cardiaques depuis la 11^{me} injection, est tué par une syncope à la fin de la 13^{me} injection. La respiration cesse bientôt après.

EXPÉRIENCE XVI.

Lapine 1,900 gr. Cette expérience, dans laquelle le rapport des deux substances a été constamment de une partie de quinidine pour trois de KCl, a été faite selon une méthode identique à la précédente. La solution de sulfate de quinidine est de 1 ‰, celle de KCl à 3 ‰. L'animal a reçu dans le courant de 2 h. 35 min. 16 injections, représentant au total 16 cg. par kg. de quinidine et 48 cg. par kg. de KCl.

Avant toute injection la pression est de 102 mm. Pulsations 270. Respiration 56.

<i>Injection</i>		<i>Press. conséc.</i>	<i>Pouls</i>	<i>Resp.</i>
1. Quin./KCl = 0,5/1,5 cg p kg total		89	300	35
2. » 1/3 »		75		
3. » 3/9 »		80	294	
4. » 4/12 »		72	294	30
5. » 5/15 »		70		
6. » 6/18 »		70		
7. » 7/21 »		70	276	30
8. » 8/24 »		70		
9. » 9/27 »		70		
10. » 10/30 »		73		
11. » 11/33 »		69	246	50
12. » 12/36 »		64	162	
13. » 13/39 »		60	192	
14. » 14/42 »		60		
15. » 15/45 »		56	138	50
16. » 16/48 »		Mort.		

6 minutes après la dernière injection, apparition de fortes secousses. Le cœur est très arythmique. La respiration, cependant tranquille, va en s'affaiblissant. Le cœur s'arrête 50 sec. après les dernières respirations.

EXPÉRIENCE XVII.

Lapine 4,340 gr. A reçu en 47 minutes 7 injections d'un mélange à parties égales de solution de sulfate de quinidine à 1 % et de KCl à 5 %. Durée des injections 1 à 1,5 minutes. Intervalle des injections 5 à 7 minutes.

Le rapport des deux substances a été constamment de 1 partie de quinidine pour 5 de KCl.

Pression au début 105 mm. Pulsations 270. Polypnée.

<i>Injection</i>		Press. conséc.	Pouls	Resp.
1.	Quin./KCl = 0,5/2,5 cg p kg total	103	300	45
2.	» 1/5 »	95		36
3.	» 2/10 »	85	282	43
4.	» 3/15 »	85	300	
5.	» 4/20 »	80	210	60
6.	» 5/25 »	64	180	46
7.	» 6/30 »	Mort.		

2 minutes après la dernière injection, le cœur manifeste une bradycardie considérable à 90, et la respiration s'arrête. Puis le cœur cesse bientôt de battre.

EXPÉRIENCE XVIII.

Lapin 1,840 gr. A reçu en 58 minutes 8 injections d'un mélange à parties égales de sulfate de quinidine à 1 % et de KCl à 2 %, en rapport pondéral de 1 partie de quinidine pour 2 de KCl. Méthode semblable aux précédentes.

Pression au début 80. Pulsations 324. Respiration 35.

<i>Injection</i>		Press. conséc.	Pouls	Resp.
1.	Quin./Kcl = 0,5/1 cg p kg total	71	282	
2.	» 1,5/3 »	75		34
3.	» 2,5/5 »	61		
4.	» 3,5/7 »	56	264	
5.	» 4,5/9 »	62		

<i>Injection</i>				Press. conséc.	Pouls	Resp.
6.	»	5,5/11	»	62		
7.	»	6,5/13	»	64	258	26
8.	»	7,5/15	»	59		

On cesse ici les injections de quinidine, mais l'on poursuit l'expérience en continuant le potassium. On emploie une solution de KCl à 10⁰/₀. On injecte d'abord $\frac{1}{2}$ cc., puis 1 cc., c'est-à-dire :

<i>Injection</i>				Press. conséc.	Pouls	Resp.
9.	KCl = 2,7 cg p kg = 17,7 cg p kg tot.			60		
10.	»	5,4	» 23,1	» 61		
11.	»	5,4	» 28,5	» 62	258	
12.	»	5,4	» 33,9	» 62		
13.	»	5,4	» 39,3	» 63		24
14.	»	5,4	» 44,7	» 66	264	

Il y a donc une légère tendance à une augmentation de pression. Mais celle-ci reste très au-dessous de la pression primitive. Pour éprouver la résistance actuelle du cœur, on injecte ensuite 6 gouttes d'adrénaline intraartérielle.

La pression atteint 116. Bradycardie à 210.

Le cœur supporte parfaitement cette forte surpression.

Section de la carotide 20 minutes plus tard.

EXPÉRIENCE XIX.

Lapine 2,580 gr. Reçoit dans l'espace de 30 minutes 11 injections de sulfate de quinidine et de KCl en solutions à 1⁰/₀, et en quantités égales à chaque injection ; la 1^{re} et la 2^{me} injection étant de 0,5 cg. par kg. des deux substances, les suivantes de 1 cg. par kg. La 11^{me} injection représente par conséquent 10 cg. par kg. de quinidine et 10 cg. par kg. de KCl. La pression, au début 100, tombe

progressivement à 64 après la dernière injection. Le pouls de 258 à 150. Respiration de 180 à 96. Voir le tableau.

On injecte ensuite, comme dans l'expérience précédente, une solution de KCl à 10 % seule, 6 injections de 2 cg. par kg. chacune, puis 4 de 8 cg. par kg., ce qui porte à 46 cg. par kg. de KCl au total. De 66, la pression atteint 76. Le pouls continue à se ralentir jusqu'à 126 pulsations par minute.

6 gouttes d'adrénaline font monter la pression à 128. Par contre le pouls, à la suite de l'injection d'adrénaline, s'accélère à 216.

L'animal est ensuite sacrifié.

EXPÉRIENCE XX.

Lapine 2,900 gr. Les expériences précédentes nous ont conduit à penser que plus la dose de potassium est élevée par rapport à celle de la quinidine, moins la chute de pression occasionnée par la quinidine est sensible, bien qu'il y ait quelques irrégularités dans ces constatations. Aussi avons nous recherché l'effet de doses de potassium 20 fois plus élevées que celles de la quinidine, au moins pour la première injection.

L'animal a reçu 8 injections d'un mélange de sulfate de quinidine à 1 % et de KCl à 10 %, dans l'espace de 1 heure 7 minutes.

Pression au début 85. Pulsations 270 par min. Respiration 50.

<i>Injection</i>				Press. conséc.	Pouls	Resp.
1.	Quin. /KCl =	0,5/10 cg p kg.	total	89	288	35
2.	»	1/20	»	85	282	
3.	»	2/25	»	82	282	33
4.	»	3/27,5	»	73	288	
5.	»	4/29	»	72		33

<i>Injection</i>				Press. conséc.	Pouls	Resp.
6.	»	5/39	»	75	240	30
7.	»	6/49	»	70	174	
8.	»	7/59	»	0	0	

Syncope immédiatement après la dernière injection. Une injection de 6 gouttes d'adrénaline réussit à élever la pression à 90, avec 150 pulsations par minute. Section de la carotide 15 minutes plus tard.

EXPÉRIENCE XXI.

Lapine 1,800 gr. Expérience faite dans le même esprit que la précédente. La solution de quinidine est à 1⁰/₀, celle de KCl à 10⁰/₀. L'animal reçoit en 2 h. 18 minutes 13 injections. Dans la 1^{re} injection, la dose de potassium est 40 fois plus élevée que celle de quinidine. Aussi l'injection est-elle pratiquée très lentement (6 min.). Puis les quantités de potassium par rapport à la quinidine vont en décroissant. Mais, dès le début, la pression tombe de 95 à 64 (après la 6^{me} injection = 5 cg. par kg. de quinidine pour 50 de KCl). Les injections suivantes, ne comprenant que 5 cg. par kg. de KCl pour 1 cg. par kg. de quinidine, semblent au contraire élever la pression.

Pression au début 95. Pulsations 282 par min. Respiration 31.

<i>Injection</i>				Press. conséc.	Pulsat.	Resp.
1.	Quin./KCl = 0,5/20 cg. par kg.			89	270	
2.	»	1/30	»	88		36
3.	»	2/35	»	84	264	
4.	»	3/40	»	84		
5.	»	4/45	»	83		30

Puis l'animal manifeste de violentes secousses, avec chute de la pression de 83 à 64. Pendant les secousses on fait la 6^{me} injection.

<i>Injection</i>			<i>Press. conséc.</i>	<i>Pulsa.</i>
6. Quin. KCl =	5/50	cg. par kg.	80	
7. »	6/55	»	80	270
8. »	7/60	»	78	
9. »	8/65	»	76	198
10. »	9/70	»	88	
11. »	10/75	»	76	246
12. »	11/80	»	78	258

Le cœur est irrégulier. L'animal est pris d'un tremblement généralisé. La 13^{me} injection ne comprend que 1 cg. de quinidine. La pression tombe à 70. Le cœur reste irrégulier.

Une injection de 3 gouttes d'adrénaline élève la pression à 126. Pulsations 228. immédiatement régularisées. Section de la carotide. Dans les deux expériences suivantes, on a injecté alternativement le sulfate de quinidine et de KCl.

EXPÉRIENCE XXIII.

Lapine 2,750 gr. Reçoit dans le bout central de l'artère crurale des injections de sulfate de quinidine à 5⁰/₀ pour les 10 premières, à 1⁰/₀ ensuite, en commençant par 1 mg. par kg., puis 2, puis 5, jusqu'à la 41^{me} injection. On injecte enfin la quinidine à raison de 1 cg. par kg., puis 2 cg. par kg.

Autrement dit, les doses de quinidine sont lentement progressives et commencent par de faibles quantités, de façon à prévenir si possible une chute trop rapide de la pression. Dans ces conditions nous espérons, en injectant le KCl (par 1/2 cg. par kg. au début) entre les injections de quinidine, éviter au mieux la chute de la pression.

Les chiffres des pulsations et des respirations ne présentent rien de particulier. Nous les relèverons dans le tableau.

Pression au début 105 mm.

Injection

1.	Quin.	1 mg.	par kg.	Malgré cette faible dose, la pression tombe à	94
2.	Quin.	3 mg.	par kg.	total. Pression consécutive.	85
3.	KCl	0,5 cg.	»	La pression continue à descendre à	75
4.	Quin.	5 mg.	»	total. Pression à peu près stationnaire à	77
5.	KCl	1 cg.	par kg.	Semble agir favorablement. Pression atteint	80
6.	Quin.	1 cg.	par kg.	Mais l'effet de l'injection précédente ne se maintient pas. La quinidine fait aussitôt redescendre la pression à	77
7.	KCl	1,5	par kg.	total. De nouveau légère tendance à relever la pression	79
8.	Quin.	1,5 cg.	par kg.	De nouveau la quinidine fait retomber la pression à	76
On voit que si le potassium à chaque injection élève légèrement la pression, l'injection suivante de quinidine l'abaisse aussitôt.					
9.	KCl	0,5 cg p kg	= 2 cg p kg tot.	Pression consécutive	76
10.	Quin.	0,5	»	2 »	74
11.	KCl	1	»	3 »	75
12.	»	1	»	4 »	83
13.	»	1,5	»	5,5 »	87
14.	Quin.	0,5	»	2,5 »	78
15.	KCl	1,5	»	7 »	78
16.	Quin.	0,5	»	3 »	82
17.	KCl	1,5	»	8,5 »	85
18.	Quin.	0,5	»	3,5 »	75
19.	KCl	1,5	»	10 »	84
20.	Quin.	0,5	»	4 »	81
21.	KCl	1,5	»	11,5 »	86
22.	Quin.	1	»	5 »	72
23.	KCl	1,5	»	13 »	81

24. Quin. 1 cg p kg = 6 cg p kg tot. Pression consécutive 74
25. KCl 2 » 15 » » 85

L'expérience est continuée avec des injections de calcium. Cette expérience a démontré que si le potassium est capable d'élever légèrement la pression abaissée par la quinidine, cet effet est instable et détruit par une injection consécutive de quinidine.

EXPÉRIENCE XXIV.

Lapine 2.740 gr. A reçu en 6 injections 4 cg. par kg. de sulfate de quinidine (solution à 1 0/0).

La pression qui était de 107 au début est tombée à 70. Le pouls de 270 à 222.

On injecte à ce moment 1 cc. à 1 0/00 de sulfate d'atropine. Aussitôt la pression remonte à 100, et le pouls s'accélère légèrement (252). Ces faits témoignent d'un effet sympathico-tonique très net, indirect (le Vague étant paralysé).

Puis l'animal reçoit ensuite du KCl : 5 injections de KCl à 1 0/0, représentant un total de 6 cg. par kg.

La pression de 100 tombe à 86. Le pouls reste à 252. Les 4 injections suivantes de KCl sont de 5 cg. par kg. pour la première, 10 pour les trois dernières, ce qui porte le total du KCl injecté à 41 cg par kg.

Mais le KCl fait tomber encore la pression. Le pouls reste à 252.

2 minutes après la dernière injection la respiration s'arrête, sans convulsions, puis le cœur cesse de battre ensuite. Dans cette expérience, la paralysie du Vague par l'atropine a semblé supprimer l'action chronotrope négative du potassium, ce qui expliquerait que le potassium associé à la quinidine ne ralentit pas le cœur plus que la quinidine seule, celle-ci paralysant le Vague.

Titres des solutions utilisées dans les expériences XV à XXI.

N° XV. Lapine 1,900 gr. La solution de quinidine est à 1 ‰, celle de KCl à 3 ‰.

N° XVI. Lapine 1,900 gr. Quinidine 1 ‰, KCl 3 ‰.

N° XVII. Lapine 4,340 gr. Quinidine 1 ‰, KCl 5 ‰.

N° XVIII. Lapin 1,840 gr. Quinidine 1 ‰, KCl 2 ‰.

N° XIX. Lapine 2,580 gr. Quinidine 1 ‰, KCl 1 ‰.

N° XX. Lapine 2,900 gr. Quinidine 1 ‰, KCl 10 ‰.

N° XXI. Lapine 1,800 gr. Quinidine 1 ‰, KCl 10 ‰.

Tableau des expériences XV à XXI.

Temps	Pression av. inject.	Poids	Resp.	Injection	Quin. tot. cg. p. kg.	KCl total cg. p. kg.	Durée de l'injection	Pression pdt ou fin injection
XV.								
3 h.	100	270	70					
7 min.	100	270	70	1	0,5	1	1 min.	100
11	92		50	2	1,5	2	2	75
19	87	264		3	2,5	5	2	81
27	84	258		4	3,5	8	2,5	76
33	84			5	5	11	2,5	62
43	74	270	36	6	6	14	1	68
52	74			7	7	20	2	64
59	78	258		8	8	23	2	60
4 h. 10	76			9	9	26	2	66
18	75	258		10	10	29	2	60
25	74			11	11	32	1	58
33	72		28	12	12	35	1	58
36	70			13	13	38	1	58
XVI.								
3 h.	102	270	56					
21 min.	102	270	56	1	0,5	1,5	1 à 2	70
29	89	300	35	2	1	3		68
45	75			3	3	9		52
59	80	294		4	4	12		65
4 h. 8	72	294	30	5	5	15		58
15	70			6	6	18		51
23	70			7	7	21		53
30	70	276	30	8	8	24		53
37	70			9	9	27		34
45	70	258	30	10	10	30		38
52	73			11	11	33	1 à 2	50

Temps	Pression av. inject.	Pouls	Resp.	Injection	Quin. tot. cg. p. kg.	KCl total cg. p. kg.	Durée de l'injection	Pression nat. ou fin injection
5 h. 1	69	246	50	12	12	36		24
9	64	162		13	13	39		41
18	60	192		14	14	42		40
26	60			15	15	45		34
35	56	138	50	16	16	48		28

XVII.

3 h. 15	105	270	222	1	0,5	2,5	1 min.	70
23	103	300	45	2	1	5	1,5	72
30	95		36	3	2	10	1,2	50
39	85	282	43	4	3	15	1,3	50
47	85	300		5	4	20	1,5	44
56	80	210	40	6	5	25	1	30
4 h. 2	64	180	46	7	6	31	1	30

XVIII.

3 h. 31	80	324	35	1	0,5	1	2	60
46	71	282		2	1,5	3	2	57
4 h. 6	75		34	3	2,5	5	2	53
20	61			4	3,5	7	1,5	
32	56	264		5	4,5	9	2	44
48	62			6	5,5	11	2	50
58	62			7	6,5	13	2	48
5 h. 29	61	258	26	8	7,5	15	1,5	48
41	59			9		17,2	2	54
54	60			10		23,1	2	58
6 h.	61			11		28,5	3	61
8	62	258		12		33,9	1,5	62
16	62			13		39,3	2,5	60
23	63		24	14		44,7	2,5	66
30	66	264		15				
30.5	116	210						

Adrénaline 6 gouttes

XIX.

3 h. 5	100	258	180	1	0,5	0,5	3	88
17	84	276	102	2	1	1	3	80
27	84			3	2	2	3	78
37	89	258	63	4	3	3	4	80
48	80			5	4	4	3	74
56	74	250	84	6	5	5	3	62
4 h. 2	70	150		7	6	6	2	60
10	68	150		8	7	7	2	68
16	68	150	96	9	8	8	3	60
27	70			10	9	9	2	62

Temps	Pression av. inject.	Pouls	Resp.	Injection	Quin. tot. cg. p. kg.	KCl total cg. p. kg.	Durée de l'injection	Pression au début ou fin injection
4 h. 35	64		168	11	10	10	2 min.	56
45	66	138	156	12		12	1	64
51	66			13		14	1	66
57	66		150	14		16	1	66
5 h. 1	66			15		18	1	67
8	67			16		20	1	67
13	68	126		17		22	1	68
17	68			18		30	2	73
20	73			19		38	2	73
23	76	126		20		46	2	72
26	76		96	21				
27	128	216						

Adrénaline 6 gouttes

XX.

3 h. 17	85	270	50	1	0,5	10	4	80
26	89	288	35	2	1	20	3	44
34	85	282		3	2	25	3	70
41	82	282	33	4	2	27,5	3	60
49	73	288		5	4	29	3	46
57	72		33	6	5	39	1	40
4 h. 12	75	210	30	7	6	49	3	40
20	70	174		8	7	59	2	36
24	0	0		9				
28	90	150	48					

Adrénaline 6 gouttes

XXI.

3 h. 10	95	282	31	1	0,5	20	6	90
22	89	270	36	2	1	30	3	80
37	88			3	2	35	3	70
46	84	264		4	3	40	4	74
57	84			5	4	45	4	75
4 h. 8	83	264	30					64
10	64			6	5	50	2	72
20	80			7	6	55	1,5	50
28	80	270	30	8	7	60	3	70
38	78			9	8	65	3	54
49	76	198		10	9	70	3	56
5 h. 4	88			11	10	75	2,5	50
17	76	246		12	11	80	1	44
28	78	258	34	13	12		2	42
35	70			14				
37	126	228	34					

Adrénaline 3 gouttes

Puis, deux expériences où l'on a alterné les injections de quinidine et de potassium.

Temps	Pression av. inject.	Pouls	Resp.	Injection	Quin. tot. cg. p. kg.	KCl total cg. p. kg.	Durée de l'injection	Pression pât ou fin injection
-------	-------------------------	-------	-------	-----------	--------------------------	-------------------------	-------------------------	-------------------------------------

XXIII.

3 h.	105	276	210	1	0,1		0,5	secousses
2	94	288	180	2	0,3		secondes	secousses
5	85	280	180	3		0,5		76
8	75	280	144	4	0,5			78
10	77	240	120	5		1		78
12	80	240		6	1			78
14	74	240	120	7		1,5		79
16	79		102	8	1,5			76
18	76		90	9		2		76
20	76			10	2			74
22	74			11		3		75
25	75	252	72	12		4		77
36	83	259	78	13		5,5		87
39	87		78	14	2,5			secousses
41	78	240	96	15		7		78
43	78			16	3			81
46	82			17		8,5		83
56	85			18	3,5			75
58	75			19		10		79
4 h.	84	240	60	20	4		0,5	secousses
2	81	240	96	21		11,5		85
4	86	240	66	22	5			77
6	72			23		13		73
7	81			24	6			70
10	74			25		15		70
17	85	240	76	26	ca			

XXIV.

3 h. 28	70	222	90	6	4		0,5	46
32	70	240	43	7	Atropine			100
35	100	252	66	8		1	0,5	96
37	104	258		9		2		
40	103	252	66	10		3		
42	98			11		4		
44	92	258	84	12		6		90
48	86	252		13		11		secousses
49	86	252	108	14		21		»
51	60		60	15		31		»
53	30		36	16		41		»

DISCUSSION

1° Nous n'envisagerons pour le moment que les résultats pour ainsi dire immédiats de nos expériences, nous réservant ensuite d'en déduire si possible quelque idée plus générale.

Nous insisterons peu sur les chiffres des pulsations et de la respiration. Il nous suffit de relever que, dans l'ensemble, l'association du potassium et de la quinidine n'augmente ni ne diminue sensiblement le ralentissement du cœur et de la respiration, tel que nous l'avons vu se produire sous l'influence propre du potassium ou de la quinidine. Les effets obtenus sont à peu près les mêmes que ceux que chacun des deux médicaments est capable de produire séparément.

Ces constatations sont importantes à noter, en raison de la valeur pratique qu'elles comportent :

L'association de la quinidine et du potassium ne semble pas exercer, chez le lapin au moins, d'action dépressive brutale sur la fonction chronotrope du cœur et sur les centres respiratoires, tant que les doses restent dans certaines limites.

Il n'y aurait donc pas lieu de penser, comme on pourrait le faire a priori, que les deux substances agissant

dans le même sens sur la fréquence des pulsations, et vraisemblablement selon le même mécanisme, additionnent leur chronotropie. Dans cet ordre de faits, rien ne s'oppose donc aux propositions de von Bergmann.

2^o Il est plus délicat par contre de faire quelque conclusion certaine au sujet des modifications de la pression sous l'influence de l'injection mixte de quinidine et de potassium, et surtout d'en discriminer la part du cœur et celle des vaisseaux.

La première remarque (d'ordre général) que nous suggèrent nos chiffres, c'est que le potassium et la quinidine ensemble ne paraissent ni déprimer le cœur plus que ne le fait la quinidine seule, ni d'ailleurs le soutenir contre l'influence dépressive de celle-ci.

Les pressions restent sensiblement les mêmes, qu'on opère avec la quinidine seule ou qu'on y joigne le potassium. Sans spécifier davantage, pour le moment nous dirons seulement que le potassium n'est, à aucun moment de son action chez le lapin, cardiotonique au point de contrebalancer l'action paralysante de la quinidine. Ajoutons d'autre part qu'il n'est jamais, dès le début, cardioplogique au point d'aggraver cette paralysie quinidinique. Pour schématiser cette opinion, nous dressons un tableau comparatif des modifications de la pression sous l'influence de la quinidine, du potassium et de leurs mélanges. Nous ne pouvons faire figurer dans ce tableau nos deux dernières expériences où l'on injectait successivement les deux solutions.

Tableau comparatif des pressions des différentes expériences.

Cg. par kg.	Moyennes VI à IX Pot. intra-artériel.	Moyennes X à XIII Pot. intraveineux	Moyenne Potassium seul	Moyenne Quinidine seule	Pressions des différents mélanges de quinidine et de potassium relatives à leur teneur en cg. par kg. de quinidine						
					XV	XVI	XVII	XVIII	XIX	XX	XXI
1	+8			-9	-8	-27	-10	-5	-16	0	-7
2	+2	+2	+2	-14	-13		-20	-19	-11	-3	-11
3	+5			-18	-16	-22	-20	-24	-20	-12	-11
4	+6			-21	-16	-30	-25	-18	-26	-13	-12
5	+2	+3	+3	-24	-26	-32	-41	-18	-30	-10	-15
6	+5			-34	-26	-32	-75	-19	-32	-15	-15
7	+6	+4	+5	-20	-22	-32		-21	-32	-85	-17
8	+6			-41	-24	-32			-30		-19
9	+1			-32	-25	-32			-36		-7
10	+2	+6	+4	-50	-26	-29			-34		-19
15	+7	+10	+9	-69 à -76	-42	-46					-25 à 12 cg. par kg.
20	+4	+15	+10	-87	-42 à 13 cg. par kg.	-74 à 16 cg. par kg.					
25	+10	+6	+8	—							
30	-4	-50	-27								
35	—	—	—								
40	—	—	—								

Les pressions des expériences XV à XIX, mélanges de sulfate de quinidine et de chlorure de potassium, sont exprimées, également en chiffres différentiels selon nos indications antérieures, et par rapport à leur valeur en

quinidine : il est évident qu'elles ne sont pas susceptibles de fournir une moyenne. Cependant, à titre de simple indication, et négligeant volontairement les différences considérables de la teneur de potassium de chaque injection dans les diverses expériences, nous avons calculé la moyenne des pressions relevées au cours de ces expériences. Comparons ces chiffres à ceux des moyennes de la quinidine seule et du potassium seul :

Cg. par kg.	Moyenne du potassium seul	Moyenne de la quinidine seule	Moyennes quinidine + potassium en cg. par kg. de quinidine
1	+2 mm	—9 mm	—10 mm
2		—14	—13
3		—18	—18
4		—21	—20
5	+3	—24	—25
6		—34	—30
7	+5	—20	—29
8		—41	—26
9		—32	—25
10	+4	—50	—27
15	+9	—72	—46 à —74

Les résultats n'ont sans doute qu'une valeur d'approximation, mais ils indiquent assez clairement cependant que le potassium ne semble pas modifier l'action de la quinidine sur la pression.

Les chiffres des pressions des expériences XV, XVI, XIX et XXI relatifs à 8, 9 et 10 cg. par kg. de quinidine

sont un peu plus élevés que les chiffres des moyennes correspondantes de la quinidine seule. Mais nous ne pouvons attribuer ce fait à une action potassique. On pourrait penser en effet que le potassium, s'étant accumulé à chacune des injections précédant celles de 8, 9 et 10 cg. par kg. au total de quinidine, commence seulement à manifester une action hypertensive s'opposant à la chute normale de la pression par la quinidine. Par exemple dans l'expérience XXI, la dépression correspondant à 7 cg. par kg. de quinidine n'est que de -17 , la dose totale de potassium ayant atteint à ce moment 50 cg. par kg. Cependant, dans l'expérience XX, dans des conditions presque identiques aux précédentes (7 cg. par kg. de quinidine et 59 cg. par kg. de potassium), la dépression est de -85 .

Ces faits ne nous semblent pas exiger de plus amples commentaires.

Pour discuter avec plus de précision nos résultats, il convient de considérer séparément

a) dans quelles mesures l'action quinidinique est-elle modifiée par le potassium ?

b) dans quelles mesures l'action du potassium est-elle modifiée par la quinidine ?

a) Les expériences XX et XXI tendent à démontrer que, si en général le potassium ne s'oppose pas nettement à la chute de pression occasionnée par la quinidine, cependant plus la dose de K est élevée par rapport à la quinidine (20 et 30 cg. par kg de K pour 1 de quinidine au début), moins la chute de pression est sensible (0 et -7 à ce moment, contre -10 environ pour 1 cg. par kg. de quinidine seule). Quelque explication qu'on donne de ces faits, ils permettent en tout cas d'affirmer que le potassium n'exerce pas d'action cardioplégique sinon à très

fortes doses. Mais les variations des pressions que nous observons par ailleurs sous l'influence d'autres mélanges des deux substances en rapports de poids à peu près équivalents, nous interdisent plus de précision à ce sujet (chute de pression de -27 après 1 cg. par kg. de quinidine avec 3 cg. par kg. de potassium dans l'expérience XVI, alors que la même quantité de quinidine seule produit en général une dépression de -10 ; et par ailleurs chute de pression de -13 , dans l'expérience XV après 1,5 cg. par kg. de quinidine avec 2 cg. par kg. de potassium).

Soulignons le fait que, si l'on associe à quelque dose que ce soit de quinidine des doses de potassium extrêmement variables, allant d'une quantité de potassium égale à celle de la quinidine, à une quantité de potassium 20 fois plus élevée que celle de la quinidine, on obtient souvent la même chute de pression. Voici d'ailleurs les chiffres à l'appui de cette assertion. Nous soulignons ceux qui nous paraissent particulièrement éloquentes. Ils semblent bien signifier que l'action du potassium sur la chute de la pression occasionnée par la quinidine, n'est ni stable, ni constante, ni proportionnelle à la dose de potassium injectée.

En ligne générale, nous voyons que

0,5 eg. p. kg. de quin.	+	0,5 eg. p. kg. de KCl,	font baisser la pression de	—16 ^{mm} .	Exp. XIX	
»	+	1	»	—9	» XVIII	
»	+	1	»	—8	» XV	
»	+	1,5	»	—13	» XVI	
»	+	2,5	»	—2	» XVII	
»	+	10,0	font monter la pression de	+4	» XX	
»	+	20,0	font baisser la pression de	—6	» XXI	
1	»	+	1	»	—16	» XIX
»	+	3	»	—27	» XVI	
»	+	5	»	—20	» XVII	

1	cg. p. kg. de quin.	+ 20,0	cg. p. kg. de KCl font baisser la pression de	—(0) ^{mm} .	Exp.	XX
	»	+ 30,0	»	—7	»	XXI
1,5	»	+ 2	»	—13	»	XV
	»	+ 3	»	—5	»	XVIII
2	»	+ 2	»	—11	»	XIX
	»	+ 10	»	—20	»	XVII
	»	+ 25	»	—3	»	XX
	»	+ 35	»	—11	»	XXI
2,5	»	+ 5	»	—16	»	XV
	»	+ 5	»	—19	»	XVIII
3	»	+ 3	»	—20	»	XIX
	»	+ 9	»	—22	»	XVI
	»	+ 15	»	—20	»	XVII
	»	+ 27,5	»	—12	»	XX
	»	+ 40	»	—11	»	XXI
3,5	»	+ 7	»	—24	»	XVIII
	»	+ 8	»	—16	»	XV
4	»	+ 4	»	—26	»	XIX
	»	+ 12	»	—30	»	XVI
	»	+ 20	»	—25	»	XVII
	»	+ 29	»	—13	»	XX
	»	+ 45	»	—12	»	XXI
4,5	»	+ 9	»	—18	»	XVIII
5	»	+ 5	»	—30	»	XIX
	»	+ 11	»	—26	»	XV
	»	+ 15	»	—32	»	XVI
	»	+ 25	»	—44	»	XVII
	»	+ 39	»	—40	»	XX
	»	+ 50	»	—45	»	XXI
5,5	»	+ 11	»	—48	»	XVIII

6 cg. p. kg. de quin.	+ 6	cg. p. kg. de KCl font baisser la pression de	—32	»	XIX
»	+ 14	»	—26	»	XV
»	+ 18	»	—32	»	XVI
»	+ 30	» mort de l'animal		»	XVII
»	+ 49	» la pression baisse de	—15	»	XX
»	+ 55	»	—15	»	XVI
6,5	+ 13	»	—19	»	XVIII
7	+ 7	»	—32	»	XIX
»	+ 20	»	—22	»	
»	+ 21	»	—32	»	
»	+ 59	» mort de l'animal		»	XX
»	+ 60	» la pression baisse de	—17	»	XXI
7,5	+ 15	»	—21	»	XVIII
8	+ 8	»	—30	»	XIX
»	+ 23	»	—24	»	XV
»	+ 24	»	—32	»	XVI
»	+ 65	»	—19	»	XXI
9	+ 9	»	—36	»	XIX
»	+ 26	»	—25	»	XV
»	+ 27	»	—32	»	XVI
»	+ 70	»	—7	»	XXI
10	+ 10	»	—36	»	XIX
»	+ 29	»	—36	»	XVII
»	+ 30	»	—32	»	XVI
»	+ 75	»	—19	»	XXI

etc...

b) Mais nous voulons souligner le fait que nous avons pu injecter des doses de potassium, lorsqu'on l'associe à la quinidine, que n'ont jamais pu supporter des lapins n'ayant reçu que du potassium : la première dose de potassium est de 20 cg. par kg. dans l'expérience XXI, l'animal a reçu au total 80 cg. par kg., et cela sans ma-

nifestations cardioplégiques graves, c'est-à-dire que non seulement cette quantité de potassium n'a pas réussi à produire de collapsus cardiaque, mais qu'elle a pu même soutenir dans une certaine mesure la pression contre sa chute par la quinidine : celle-ci est normalement de —52 à —64 environ pour une quantité totale de quinidine de 11 cg. par kg., alors qu'elle n'est que de —47 dans l'expérience XXI pour une même dose de quinidine, mais avec 80 cg. par kg. de KCl.

CONCLUSIONS

En conséquence, et pour nous en tenir à une idée très générale, s'il ne semble pas qu'on puisse espérer une action favorable du potassium pour s'opposer à la chute de pression occasionnée par la quinidine, on ne voit pas d'autre part que cette chute de pression soit aggravée par le potassium, tant que les doses de K ne dépassent pas certaines valeurs.

Cette conclusion, de nouveau négative, a cependant pour nous une double portée. C'est par là que nous terminons.

1^o Si von Bergmann recommande la prescription de sels potassiques en combinaison avec la quinidine dans le traitement des arythmies par fibrillation auriculaire, « c'est opposer la pratique à l'expérience. Il n'a pas été démontré jusqu'à présent que le cœur se laisse enrichir en potassium par l'apport multiplié de sels potassiques. » (Frey). Nous serions tenté de confirmer cette opinion de Frey, en voyant les pressions se stabiliser après chaque injection de potas-

sium chez le lapin à un niveau très voisin de la pression primitive, ce que les moyennes que nous avons calculées semblent surtout mettre en évidence ; de même en considérant les insignifiantes et irrégulières modifications qu'apporte cet élément à l'action de la quinidine sur la pression. Nous répétons que tout porte à croire que les perturbations immédiates de la pression sanguine, en plus ou en moins, après chaque injection de potassium dans la circulation, ne témoignent pas d'actions proprement pharmacodynamiques sur la physiologie du cœur, mais d'actions irritatives musculaires générales.

Sans aller jusqu'à dénier au potassium son rôle certain sur le métabolisme du cœur (antagonisme Na-K, Ca-K), ni la spécificité de son action pharmacodynamique sur cet organe (action chronotrope négative, actions cardioplégiques des fortes doses, etc.), nous doutons qu'il puisse être considéré vraiment comme un médicament cardiaque proprement dit.

Aux doses thérapeutiques, comme nous le disions, il n'est à aucun moment de son action sur le cœur du lapin, cardiotonique au point de s'opposer à l'action paralysante de la quinidine, pas plus qu'il n'est dès le début cardioplégique au point d'aggraver la paralysie quinidinique. D'ailleurs von Bergmann lui-même, dont nous discutons ici la proposition, pense que « l'enrichissement de l'organisme en sels de potasse n'est probablement pas facilement réalisable, puisque l'organisme élimine rapidement la potasse superflue. » Il ajoute : « Mais je conseille néanmoins d'essayer de combiner une cure de quinidine, soit avec une alimentation riche en sels de potasse (pommes de terre), soit avec une administration per os de KCl (solution à 5 pour 150) (loc. cit. p. 708). Poulsson de même, après avoir rappelé l'action dépressive cardiaque de très

fortes doses de sels de potassium, absorbées en une fois, dit que par contre « l'ingestion lente et graduelle de doses très importantes n'a aucun inconvénient. Preuve en est ce que l'on observe chez des ouvriers irlandais qui, ingérant de fortes quantités de pommes de terre, absorbent environ 40 gr. de sels potassiques par jour, sans éprouver la moindre faiblesse cardiaque. L'on ne peut donc s'attendre à voir survenir quelque action potassique notable (sur le cœur) après administration des doses habituellement prescrites en médecine ».

2° Mais rien ne prouve qu'à ces doses le potassium n'exerce pas déjà des effets bathmotropes et dromotropes importants, que nous ne sommes pas en mesure de juger.

Or, c'est après avoir élucidé ces deux dernières questions que l'on saura si le potassium est susceptible d'être le correctif que l'on peut ou doit associer à la quinidine pour compléter l'action thérapeutique de celle-ci contre l'arythmie complète.

BIBLIOGRAPHIE

1. BARD. — De la définition et des limites de la tachysystolie (auricular flutter). *Arch. des mal. du cœur*, 15 décembre 1926.
2. VON BERGMANN. — Zur Chinidinthérapie des Herzens. *Münch. Med. Wochenschr.*, 27 juin 1919.
3. P. BINET. — Recherches comparatives sur l'action physiologique des métaux alcalins et alcalino-terreux. *Revue Médicale Suisse romande*, 1892.
4. S. DE BOER. — Nature et origine de la fibrillation. *Arch. des mal. du cœur*, 1927, p. 137.
5. P. BOYER. — L'action cardiovasculaire expérimentale de la quinine et de la quinidine. *Journal Médical Français*, juillet 1928.
6. P. N. DESCHAMPS. — La médication quinique et quinidique du cœur. Thèse, Paris 1922 (Maloine).
7. W. E. DIXON. — *Manual of Pharmacology*, 1916.
8. P. DUCHOSAL et R. LUTHI. — Note sur un nouveau système électrocardiographique, permettant l'enregistrement direct, à l'encre, des courants d'action du cœur. *C. R. de la Soc. de biol.*, 1929, t. C, p. 778.
9. H. FRÉDÉRICQ. — Aspects actuels de la physiologie du myocarde. Les Presses universitaires de France, Paris 1927.
10. W. FREY. — Zur Frage der Chinidinthérapie bei Fällen mit Vorhofflimmern. *Therap. Halbmonatsh.* Heft 17, 1. IX. 1921.

11. GRÜNBERG. — Ueber Funktionsveränderungen der
Herznerven unter dem Einfluss von Kalium und
Calcium. *Arch. f. experim. Pathol. u. Phar-
makol.* 139 B. 5/6 H. Feb. 1929.
 12. R. HEINZ. — Handb. d. experim. Pathol. u. Phar-
makol. I. Bd. Fischer, Jena 1905.
 13. MICKWITZ, Louis. — Vergleichende Untersuchungen
über die physiologische Wirkung der Salze der
Alkalien und alkalischen Erden. Inaug. Dissert.
Dorpat 1874 (Direktor Prof. Boehm).
 14. Charles RICHEL. — Physiologie. Travaux du labo-
ratoire. Tome VI. 1909.
 15. R. ROSENBERG. — Contribution à l'étude de l'action
des sels de potassium sur le cœur et la pression
sanguine. Thèse. Genève 1898. (Dir. A. Mayor).
-